

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 20 microgrammes de méthoxsalène.

Une ampoule de 10 ml contient 200 microgrammes de méthoxsalène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Ce produit contient 5 % d'éthanol et chaque dose contient jusqu'à 0,41 g d'alcool. Il contient également moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose administrée (volume maximum : 4,5 ml).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour la modification de fractions sanguines.

Une solution claire, allant de l'incolore au jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'Uvadex est employé conjointement ou au Système de Photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) au stade avancé (T2-T4), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement (puvathérapie, corticoïdes systémiques, caryolysine, interféron alpha).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ne pas injecter directement aux patients.

Dans la technique de la photophérèse, le patient est relié ou à l'appareil THERAKOS CELLEX ou à UVAR XTS par une interface de cathéters. Les globules rouges sont séparés des globules blancs et du plasma dans la cuve de la centrifugeuse. Les globules rouges et le plasma en excès sont restitués au patient tandis que la couche leucocytaire (sang enrichi en leucocytes) et un certain volume de plasma sont recueillis dans la poche de photoactivation située sur le côté de l'appareil. Le cycle de collecte de la couche leucocytaire est répété de trois à six fois, en fonction de la dimension de la cuve de la centrifugeuse utilisée dans l'appareil.

Pendant chaque traitement de photophérèse associé à l'Uvadex, la posologie de l'Uvadex est calculée en fonction du volume de traitement (lequel est affiché sur l'écran de l'appareil) à l'aide de la formule suivante :

volume traité x 0,017 ml d'Uvadex pour chaque traitement

Par exemple : volume traité = 240 ml x 0,017 = 4,1 ml d'Uvadex

La quantité prescrite d'Uvadex est injectée dans la poche servant à remettre le sang dans la circulation avant la phase de photoactivation. Au cours de la photoactivation, on fait circuler en continu le sang enrichi en leucocytes dans la chambre de photoactivation (photorécepteur) pendant 90 minutes au maximum où il est exposé à des rayons UVA (1-2 J/cm²) émis par une seule rampe (THERAKOS CELLEX) ou par deux rampes (UVAR-XTS) de lampes à UVA.

A la fin du cycle de photoactivation, les cellules photoactivées sont ensuite réinjectées par gravité au patient. La durée recommandée pour la réinjection est comprise entre 15 et 20 minutes. La procédure complète de photophérèse dure jusqu'à 3 heures.

Le traitement doit être administré au patient pendant deux jours consécutifs tous les mois pendant six mois. Les patients ne répondant pas de manière satisfaisante au traitement au bout de huit sessions de celui-ci peuvent voir leur programme thérapeutique augmenté jusqu'à deux jours consécutifs tous les quinze jours pendant les trois mois suivants.

La réaction du patient est jugée « satisfaisante » quand on observe une amélioration de 25 % du score cutané¹ (voir ci-dessous) maintenu pendant au moins 4 semaines.

Détermination du score cutané :

La gravité des lésions cutanées doit être déterminée pour chacune des 29 régions de la surface corporelle (identiques à celles que l'on utilise pour évaluer des lésions par brûlure) selon une échelle allant de 0 à 4, comme suit :

0 = peau normale

0,5 = apparence normale avec des papules érythémateuses diffuses

1 = érythème et œdème faibles ; pas de desquamation ou de crevasse

2 = érythème et œdème modérés ; pas de desquamation ou de crevasse

3 = érythème et œdème prononcés ; pas de crevasse ou d'ectropion

4 = le plus sévère ; implique un érythème et un œdème très sévères ainsi qu'une desquamation ; possibilité de crevasses et d'ectropions.

Chaque score de gravité doit être ensuite multiplié par le pourcentage de surface corporelle correspondant à la région atteinte en vue d'obtenir un score régional. Puis, on additionne tous les scores régionaux pour obtenir le score cutané global.

Une amélioration de 25 % est une modification cliniquement significative qui est typiquement associée au degré de l'atteinte globale pathologique (degré de l'envahissement sanguin et des ganglions lymphatiques par les cellules malignes - lymphocytes T), une amélioration observée des manifestations cutanées de la maladie s'accompagnant d'une amélioration parallèle de la maladie systémique. Pour éviter de confondre une extension et une réduction modestes et de courte durée des lésions cutanées avec une réelle amélioration, il faut que toutes les modifications positives observées au niveau des lésions cutanées se maintiennent au moins pendant quatre semaines pour que l'on puisse les considérer comme cliniquement significatives.

Le nombre de sessions de photophérèse administrées ne doit pas être supérieur à 20 en six mois.

Mise en garde spéciale

L'Uvadex n'a pas été évalué sur le plan clinique chez l'enfant ni chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques (voir 4.4).

4.3. Contre-indications

Contre-indications à l'Uvadex :

- Antécédents de réactions idiosyncrasiques ou d'hypersensibilité aux composés à base de méthoxsalène, psoralène ou à l'un des excipients indiqués.
- Coexistence de mélanomes, de cancers de la peau à cellules basales ou squameuses.
- Utilisation par des hommes sexuellement actifs et par des femmes en âge de procréer, à moins de recourir à une contraception appropriée pendant le traitement (voir rubrique 4.6).
- Grossesse et allaitement
- Aphakie

Contre-indications à la procédure de photophérèse :

- Maladie photosensible (par exemple porphyrie, lupus érythémateux systémique ou albinisme).
- Incapacité à tolérer une baisse du volume extracorporel (par exemple en raison d'une pathologie cardiaque sévère, d'une anémie sévère, etc.).
- Numération de leucocytes supérieure à 25 000 mm³.
- Splénectomie antérieure.
- Troubles de la coagulation.

¹ Edelson RL, Berger C, Gasparro F, et al. « Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Eng J Med* 1987;316(6):297-303.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les médecins ayant des compétences particulières dans le diagnostic et le traitement des lymphomes cutanés à cellules T, formés spécialement et ayant une expérience spécifique avec les Systèmes de Photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS sont habilités à employer l'Uvadex. Le traitement à base de psoralène et de rayons ultraviolets doit être constamment surveillé par ce médecin. En raison des risques d'altérations oculaires, le médecin doit informer le patient de manière exhaustive des risques inhérents à ce traitement. L'Uvadex doit uniquement être utilisé *ex vivo* en étant directement administré dans la poche de photoactivation. Si la moindre altération imprévue affectait le sang pendant la procédure (par exemple sonnerie d'alerte signalant une température > 43°C), il ne faudrait réinjecter le sang au patient que si aucune hémolyse n'a été décelée.

Précautions contraceptives : Les hommes comme les femmes qui suivent un traitement à base d'Uvadex doivent prendre des précautions contraceptives adéquates à la fois pendant et après la fin de la thérapie par photophérèse.

Pouvoir d'induction de cataractes : l'exposition à de fortes doses d'UVA provoque des cataractes chez l'animal, cet effet est accentué par l'administration de méthoxsalène par voie orale. Comme la concentration de méthoxsalène dans le cristallin humain est proportionnelle à la concentration sérique, la concentration sera nettement plus faible après un traitement à base de méthoxsalène (avec l'Uvadex) réalisé *ex vivo* comparativement à la concentration observée après une administration par voie orale. Néanmoins, si le cristallin est exposé aux UVA pendant la période où le méthoxsalène est présent dans le cristallin, l'effet photochimique peut conduire à une liaison irréversible du méthoxsalène aux protéines et à l'ADN du cristallin. Pour cette raison, il faut protéger les yeux des patients contre les rayons UVA grâce au port de lunettes de soleil panoramiques opaques aux UVA pendant le cycle de traitement et au cours des 24 heures suivantes.

Effets cutanés indésirables : Après l'administration par voie orale de psoralène, lorsque les concentrations sériques peuvent dépasser 200 ng/ml, l'exposition à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets (même à travers des vitres en verre) peut provoquer des brûlures graves et, à long terme, un « vieillissement prématuré » de la peau. L'emploi extracorporel d'Uvadex est associé à une exposition beaucoup plus faible au méthoxsalène (plus de 80% des échantillons sanguins qui ont été recueillis 30 minutes après la réinjection de la couche leucocytaire photoactivée contenaient des concentrations de méthoxsalène < 10 ng/ml et la concentration moyenne plasmatique de méthoxsalène était approximativement égale à 25 ng/ml). Toutefois, le degré de phototoxicité résultant de ces concentrations n'a pas été étudié de façon systématique. Par mesure de précaution les patients doivent par conséquent éviter de s'exposer à la lumière solaire pendant les 24 heures qui suivent le traitement par photophérèse.

L'évaluation du score cutané peut être altérée si le patient a récemment pris un bain de soleil.

Insuffisance rénale : Bien que plusieurs patients ayant subi une transplantation rénale et présentant une fonction rénale médiocre aient été traités avec la photophérèse associée à l'Uvadex, on dispose de peu d'informations complémentaires sur l'emploi de l'Uvadex chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune précaution particulière, comme la diminution de la dose ou le prolongement de la protection contre la lumière UV, n'avaient été prises chez les quelques receveurs de transplantations rénales traités par photophérèse et les procédures y avaient été bien tolérées et efficaces.

Pathologies hépatiques : On ne dispose d'aucune information spécifique sur l'emploi de la photophérèse associée à l'Uvadex chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où la biotransformation hépatique est indispensable à l'excrétion urinaire, il n'est pas impossible que l'insuffisance hépatique entraîne un allongement de la demi-vie du méthoxsalène. Ceci peut conduire à un allongement de la photosensibilité et exige donc de prendre des précautions prolongées contre l'exposition à la lumière solaire au-delà de 24 heures après le traitement par photophérèse. Avant d'entreprendre la procédure, il est nécessaire d'évaluer les avantages probables du traitement par photophérèse au regard de tous les risques éventuels.

Usage pédiatrique : L'Uvadex n'a pas été évalué sur le plan clinique chez l'enfant.

Teneur en alcool : Ce produit contient 5 % d'éthanol et chaque dose contient jusqu'à 0,41 g d'alcool. En raison de l'administration extracorporelle, le risque d'exposition systémique est faible et aucun effet clinique n'a encore été observé. Toutefois, la personne chargée de prescrire ce produit doit avoir pris connaissance des éventuelles interactions avec d'autres médicaments et attacher une attention toute particulière en cas de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de lésion ou de maladie cérébrale du patient.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'il ait été montré que le méthoxsalène était capable à la fois d'induire et d'inhiber des enzymes hépatiques, chez l'homme, il semble agir essentiellement en tant qu'inhibiteur puissant des processus métaboliques oxydatifs microsomaux hépatiques, dont, mais pas seulement, les CYP1A2, 2A6 et 2B1.

Par conséquent, il faut s'attendre à ce que des interactions se produisent entre le méthoxsalène et d'autres produits médicamenteux dont le métabolisme fait intervenir le système hépatique du cytochrome P450. Il a été démontré que la clairance de la caféine et de l'antipyrine était nettement réduite après un traitement à base de méthoxsalène. La consommation d'autres substrats P450 peut conduire à un allongement de la demi-vie du méthoxsalène et de ce fait, entraîne une photosensibilité prolongée et exige donc de prendre des précautions prolongées contre l'exposition à la lumière solaire au-delà de 24 heures après le traitement par photophérèse.

Des études ont permis de montrer que le méthoxsalène diminue aussi l'activation métabolique du paracétamol chez l'animal et chez l'homme, ceci résultant probablement de l'inhibition par le méthoxsalène de la transformation oxydative du paracétamol par le cytochrome P450 hépatique.

Il a été rapporté le cas d'un patient psoriasique et épileptique chez lequel l'administration de phénytoïne avait induit une élévation du métabolisme du méthoxsalène qui avait conduit à de faibles concentrations de méthoxsalène et à un échec de la thérapie par Photophérèse aux UVA. Le fait de remplacer la phénytoïne par du valproate a eu pour effet une augmentation de trois à quatre fois des concentrations de méthoxsalène atteignant la gamme thérapeutique supposée.

Dans le sang, le méthoxsalène est normalement fortement lié à l'albumine mais il peut être déplacé par de nombreux produits médicamenteux tels que le dicoumarol, la prométhazine et le tolbutamide. En tant que dérivé de la coumarine, on peut concevoir que le méthoxsalène se lie au site warfarine de l'albumine, ce qui pourrait avoir des conséquences cliniques lorsque les deux produits médicamenteux sont administrés conjointement. Toutefois, parmi les produits médicamenteux étudiés, seul le tolbutamide à des concentrations thérapeutiques déplace le méthoxsalène de son site de fixation à un degré cliniquement significatif. L'emploi concomitant de méthoxsalène et de tolbutamide peut, par conséquent, conduire à une photosensibilité accrue.

Il faut être particulièrement vigilant lors du traitement des patients auxquels est administré un traitement concomitant (soit localement soit de façon systémique) avec des agents photosensibilisants connus. Les agents en question sont les fluoroquinolones, le furosémide, l'acide nalidixique, les phénothiazines, les rétinoïdes, les sulfonamides, les sulfonyleureas, les tétracyclines et les thiazides.

4.6. Grossesse et allaitement

Bien que l'on ne dispose pas d'expérience relative à l'emploi d'Uvadex chez la femme pendant la grossesse, des résultats recueillis chez l'animal suggèrent que le méthoxsalène est susceptible de nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Par conséquent, l'Uvadex est contre-indiqué chez les femmes qui sont ou qui seraient susceptibles d'être enceintes (voir 4.3).

On ignore si le méthoxsalène est excrété dans le lait maternel. En raison des propriétés pharmacodynamiques de l'Uvadex, l'allaitement constitue donc une contre-indication.

Précautions en matière de contraception : Les hommes comme les femmes qui suivent un traitement comprenant de l'Uvadex doivent prendre des précautions adéquates en matière de contraception à la fois pendant et après la fin du traitement par photophérèse.

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité afin d'évaluer la toxicité pour la reproduction d'Uvadex.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison du risque d'une instabilité cardio-vasculaire transitoire et des recommandations concernant le port des lunettes de soleil après une photophérèse, le traitement par photophérèse couplé à l'emploi d'Uvadex est susceptible de provoquer des effets indésirables mineurs ou modérés et les patients ne doivent pas conduire ou se servir de machines immédiatement après une photophérèse.

4.8. Effets indésirables

Dans l'étude clinique portant sur la photophérèse/Uvadex (CTCL 3), les événements indésirables décrits étaient habituellement modérés et transitoires et dans la majorité des cas liés à une pathologie sous-jacente. Des nausées et des vomissements (communément associés au méthoxsalène lorsque celui était administré par voie orale) n'ont été rapportés qu'une fois chez chacun des deux patients, représentant de ce fait une incidence de 3,9 % dans cette étude.

Les événements indésirables associés à la procédure de photophérèse employée dans le traitement des CTCL étaient les suivants.

Événement	CTCL3 UVADEX		CTCL1 & 2 Méthoxsalène oral	
	Nbre de patients (%) N = 51	Nbre. total par traitement Nbre de traitements = 1032	Nbre. de patients (%) N = 96	Nbre. total par traitement Nbre de traitements = 4319
Hypotension	0	0	7 (7,3)	7 (<0,2)
Fièvre transitoire 6 à 8 heures après réinjection des cellules photoactivées	0	0	8 (8,3)	17 (<0,4)
Complication de l'accès vasculaire	9 (17,6)	10 (<0,1)	0	0
Infection	1 (2,0)	1 (<0,1)	5 (5,2)	5 (<0,2)

Les événements indésirables associés à la procédure de photophérèse employée dans d'autres expériences cliniques (essais cliniques) avec l'Uvadex quelle que soit l'indication, sont présentés ci-dessous.

Événement	Autre expérience d'essai clinique avec l'Uvadex	
	Par patient	Nbre. total par traitement
Hypotension	< 2/100	<8/10,000
Fièvre transitoire 6 à 8 heures après réinjection des cellules photoactivées	< 1/100	<2 /10,000
Complication de l'accès vasculaire	< 5/100*	<4/1000**
Infection / Infections liées au cathéter / sepsie	< 4/100	<2/1000

* les deux tiers des patients présentaient une sclérose systémique évolutive

** les deux tiers des événements étaient survenus chez les patients qui présentaient une sclérose systémique évolutive

Les événements précédents constatés lors d'une utilisation hors essai ou ultérieure à la mise sur le marché sont rares (< 1/1000 patients).

Pendant le traitement des CTCL avec l'Uvadex, plusieurs paramètres biochimiques et hématologiques présentaient de légères modifications, mais statistiquement significatives. Celles-ci ne sont pas considérées comme ayant de signification clinique et sont résumées ci-dessous.

Modifications des valeurs biologiques statistiquement significatives Moyenne ± ET

Paramètre	N	Valeur de départ	Valeur finale	Delta
Albumine (g/l)	51	13,8 ± 16,8	12,8 ± 15,6	- 1,0
Calcium (mg/dl)	51	7,8 ± 3,2	7,5 ± 3,1	- 0,3
Hématocrite (%)	51	41,1 ± 4,3	38,0 ± 4,7	- 3,1
Hémoglobine (g/dl)	51	13,8 ± 1,4	12,7 ± 1,6	- 1,1
Potassium (mEq/l)	48	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	- 0,3
Numération des globules rouges (x10 ¹² /l)	51	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	- 0,2

Les fréquences des ces événements indésirables indiqués ci-dessous (très courants >10 %, courants >1-10 %, peu courants 0,1-1 %, rares 0,01-0,1 % et très rares <0,01 %) sont basées sur des données de tests cliniques.

Troubles cardiaques

Courant : hypotension

Troubles gastro-intestinaux

Courant : nausées et vomissements

Infections

Courant : infections

Complications liées à la procédure

Courant : fièvre transitoire

Courant : complication de l'accès vasculaire

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'administration de doses aiguës chez l'animal suggère qu'il existe une marge importante de sécurité et qu'il est très improbable qu'un surdosage dangereux n'advienne.

Bien qu'il n'existe pas chez l'homme de cas de surdosage avec l'Uvadex, dans la littérature médicale un cas de surdosage avec le Méthoxsalène oral a été décrit. Une femme âgée de 25 ans avait ingéré une dose équivalente à environ 85 mg/kg de poids corporel (c'est-à-dire approximativement 140 fois la dose thérapeutique de méthoxsalène oral). Les principaux symptômes d'intoxication étaient des nausées, des vomissements et des vertiges. La patiente avait été placée dans une pièce sombre et sous surveillance cardiovasculaire. Elle s'était rétablie sans séquelle et avait pu sortir de l'hôpital 36 heures après son admission.

Au cas où une dose excessive de méthoxsalène serait administrée, il faudrait maintenir le patient dans une pièce sombre pendant au moins 24 heures.

Les Systèmes de Photophérèse THERAKOS CELLEX et UVAR XTS ont été conçus pour délivrer la dose optimum d'énergie d'UVA pour la fraction sanguine enrichie en leucocytes lorsque la durée d'exposition aux UVA est réglée pour une heure trente à partir de la fin du prélèvement. Au cas où se produirait une surexposition aux UVA de la fraction sanguine enrichie en leucocytes au-delà de 30 minutes supplémentaires, il ne faudrait pas réinjecter les cellules photoactivées au patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ATC Code : LO3AX

Classe pharmaco-thérapeutique : agents anticancéreux et immunorégulateurs

Le méthoxsalène est un agent photosensibilisant qui s'accumule, de préférence, dans les cellules épidermiques.

Bien que la photochimiothérapie ait été employée à des fins cliniques depuis de nombreuses années, le mécanisme de l'efficacité de la thérapie reste à élucider. Bien que le mode d'action précis n'ait pas été établi, on admet généralement que les processus moléculaires qui conduisent à la mort cellulaire par apoptose dépendent de la propriété qu'a le méthoxsalène de s'insérer dans la molécule d'ADN à double brin du noyau. Les complexes acide nucléique-furocoumarin formés dans ce processus d'intercalation mettent en jeu des forces de liaison faibles comme les forces de Van der Waals et les liaisons hydrogènes et hydrophiles. Ces complexes sont facilement réversibles et en absence de photoactivation il n'y a pas de conséquences pharmacologiques. Toutefois, lors de l'activation par exposition à des rayons UVA, le méthoxsalène se lie aux bases de pyrimidine de l'acide nucléique (thymine, cytosine et uracile) et forme des ponts croisés covalents entre les deux brins d'ADN. La réaction se produit en quelques microsecondes et lorsque le rayonnement est coupé, la substance active reprend immédiatement sa forme inerte. La formation de ces adduits photoinduits a pour effet d'interrompre la multiplication des lymphocytes qui meurent après une période d'environ 72 heures. Cet effet aigu sur les cellules T participe probablement de façon mineure à l'efficacité thérapeutique. Il existe un faisceau de preuves toujours plus nombreuses suggérant que la photophérèse puisse agir en tant qu'immunomodulateur provoquant l'augmentation des réponses systémiques antitumorales.

L'efficacité de l'Uvadex n'a été mise en évidence que dans une seule étude multicentrique, ouverte, à un seul bras, sans groupe témoin, comprenant 51 patients. Les patients qui présentaient des tumeurs de 5 mm de diamètre ou plus et les patients qui présentaient une atteinte par le CTCL cliniquement avérée du foie, de la rate, de la moelle osseuse ou d'autres viscères ont été exclus de cette étude. Au cours des six premiers mois de traitement, il a été rapporté que 17/51 (33 %) patients présentaient une réponse clinique satisfaisante. Des détails relatifs à la définition d'une réponse clinique satisfaisante sont donnés dans la partie 4.2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du méthoxsalène administré par voie intraveineuse a été étudiée sur trois groupes de volontaires sains qui avaient reçu 5, 10 ou 15 mg de méthoxsalène injecté en 60 minutes. La meilleure description pharmacocinétique du méthoxsalène est donnée par un modèle mamillaire à trois compartiments dans lequel les volumes et les clairances étaient proportionnels au poids. Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour le méthoxsalène administré par voie intraveineuse

	C_{max} (ng ml ⁻¹)	AUC (ng ml ⁻¹ min)	Clairance (l kg ⁻¹ min ⁻¹)	MRT (min)	V_{ss} (l kg ⁻¹)
Dose de 5 mg (n=6) Moyenne ET	60,2 10,4	4756 978	0,012 0,0035	50,4 35,1	0,52 0,022
Dose de 10 mg (n=6) Moyenne ET	138,7 33,3	11626 3366	0,011 0,0018	56,8 16,5	0,61 0,09
Dose de 15 mg (n=6) Moyenne ET	195,8 89,2	16340 8474	0,014 0,0034	58,5 23,9	0,81 0,34

Dans les études cliniques menées avec l'Uvadex, les concentrations de méthoxsalène dans le plasma 30 minutes après la réinjection des cellules photoactivées étaient inférieures à 10 ng/ml dans 82 % des 754 échantillons évalués. La concentration moyenne plasmatique de méthoxsalène était approximativement égale à 25 ng/ml.

Répartition : Des résultats d'études par autoradiographie montrent que, chez le rat, les psoralènes se répartissent dans la plupart des organes mais la liaison semble être de courte durée et réversible. D'autres études chez le rat ont permis de montrer que les concentrations les plus élevées de substance active se retrouvaient dans le foie et les reins et que le rapport tissu adipeux/muscle était égal à 3:1. La liaison à l'albumine humaine est élevée (80-90 %).

Métabolisme : Chez l'homme, le méthoxsalène subit une biotransformation presque complète et on ne retrouve que peu ou pas de substance active non modifiée dans l'urine ou les matières fécales. Les deux types de métabolites, les conjugués comme les non conjugués, ont été identifiés. Les quelques rares résultats de ce type dont on dispose au sujet de l'activité des métabolites suggèrent qu'ils ne possèdent pas l'activité pharmacologique du composé dont ils sont issus.

Excrétion : Chez l'homme, on ne retrouve pratiquement pas de méthoxsalène intact dans l'urine ou dans les matières fécales après une administration par voie orale. Dans les études de radio-marquage, 48 heures après administration de la dose, l'excrétion urinaire de la radioactivité atteint en moyenne 74 %. L'excrétion biliaire du méthoxsalène et de ses métabolites, reflétée par ce qui est récupéré dans les matières fécales, représente une fraction relativement mineure de 14 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés que pour des expositions significativement supérieures à l'exposition maximale chez l'homme ce qui indique leur faible niveau de pertinence dans le cadre d'une utilisation clinique du médicament à l'exception de ce qui est décrit dans d'autres parties (voir paragraphe 4.4).

Il n'a pas été identifié de manifestations potentielles de toxicité à la suite d'une étude de simulation d'une durée de quatre semaines chez des chiens soumis à une photophérèse extra-corporelle, à raison de 1-2 J/cm², à 8 reprises, de l'Uvadex ayant été ajouté à la couche leucocytaire aux concentrations de 100 et 500 ng/ml.

Des études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat ont indiqué que le méthoxsalène affecte de manière délétère la croissance fœtale, la viabilité et le développement morphologique à des doses qui induisaient une toxicité maternelle significative.

Les études de fertilité en vue d'évaluer la toxicité sur la reproduction de l'Uvadex n'ont pas été menées.

Le potentiel phototoxique a été abondamment étudié sur des modèles animaux. Des manifestations de réponses phototoxiques ont été identifiées dans la peau et les yeux après une administration par voie orale et dans le foie après une administration intrapéritonéale. Des études réalisées chez l'homme ont permis de montrer que des réponses phototoxiques sont peu probables sauf pour des expositions systémiques correspondant à 30 ng/ml au moins. Dans la mesure où les concentrations de méthoxsalène dans les plasmas enrichis après la fin de la photophérèse extra-corporelle se situent systématiquement en dessous de la concentration de détection (10 ng/ml), les observations relevées dans les études réalisées chez l'animal n'ont qu'une pertinence limitée dans le contexte où l'Uvadex est employé.

Certaines études expérimentales ont indiqué que le méthoxsalène peut accroître la susceptibilité à la cancérogenèse cutanée résultant d'une exposition à la lumière ultraviolette. Il a été montré que le méthoxsalène n'ayant pas été photoactivé induisait des mutations géniques chez les bactéries, et des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs sur des cellules de mammifères en culture, et il a été rapporté qu'il provoque un excès de tumeurs rénales, sous-cutanées et pulmonaires chez des rats mâles après une administration par voie orale aux doses de 37,5 et 75 mg/kg/jour (5 fois par semaine) pendant une durée allant jusqu'à deux ans.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol 95 %
Propylène glycol
Acide acétique glacial
Acétate de Sodium trihydraté
Chlorure de Sodium
Hydroxyde de sodium
Eau pour Injections

6.2. Incompatibilités

L'Uvadex peut s'adsorber sur le PVC et les autres plastiques, seules les trousse pour les procédures de photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS fournies pour être utilisées avec l'appareil approprié doivent être utilisées pour administrer ce produit médicamenteux. L'adsorption typique de l'Uvadex sur les plastiques dans le circuit de photoactivation de la photophérèse de l'un ou l'autre des appareils pendant un traitement par photophérèse est approximativement de 30 %. Dès que l'Uvadex est aspiré dans une seringue en plastique, il doit être immédiatement injecté dans la poche de photoactivation. L'Uvadex exposé à une seringue en plastique pendant plus d'une heure doit être jeté.

6.3. Durée de conservation

Trois ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution contenue dans des ampoules en verre couleur d'ambre (Type 1) munis de bouchons laminés (laminés de caoutchouc butylique avec film de polymère de fluorocarbène), obturés au moyen d'opercules (flip-off). Boîtes de 12 x 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'Uvadex ne doit pas être dilué. Le contenu de l'ampoule doit être injecté dans le système de photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS dès qu'il est aspiré dans une seringue. Ne pas l'injecter directement aux patients.

Il faut consulter le Manuel de l'Opérateur du Système THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS avant d'employer ce produit médicamenteux.

Il est impératif de jeter l'Uvadex exposé à une seringue en plastique pendant plus d'une heure.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

THERAKOS (UK) LIMITED

WEST FOREST GATE

WELLINGTON ROAD

WOKINGHAM

BERKSHIRE

RG40 2AT

ROYAUME-UNI

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 570 392-4 ou 34009 570 392 4 0 : 10 ml en flacon (verre); boîte de 12.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réserve hospitalière.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine

Méthoxsalène

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon de 10 ml contient 200 microgrammes de méthoxsalène.

1ml contient 20 microgrammes de méthoxsalène.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi de l'éthanol (5 % v/v), de l'acide acétique cristallisable, du propylène glycol, de l'acétate trihydraté de sodium, du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour la modification de fractions sanguines.

Contenu : 12 flacons de 10 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Uniquement pour administration extracorporelle à l'aide du THERAKOS™ CELLEX™ ou du système de photophérèse UVAR XTS.

Ne pas utiliser par injection directe.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

THERAKOS (UK) LIMITED
WEST FOREST GATE
WELLINGTON ROAD
WOKINGHAM
BERKSHIRE
RG40 2AT
ROYAUME-UNI

Exploitant

THERAKOS (UK) LIMITED
WEST FOREST GATE
WELLINGTON ROAD
WOKINGHAM
BERKSHIRE
RG40 2AT
ROYAUME-UNI

Fabricant

Sans objet.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réserve hospitalière.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon (10 ml).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine

Méthoxsalène

2. MODE D'ADMINISTRATION

Uniquement pour administration extracorporelle à l'aide du THERAKOS™ CELLEX™ ou du système de photophérèse UVAR XTS.

Ne pas utiliser par injection directe.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml.

6. AUTRES

THERAKOS (UK) LIMITED

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine
Méthoxsalène

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, renseignez-vous auprès de votre médecin.
- En cas d'aggravation d'un quelconque effet indésirable, ou si vous constatez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, veuillez demander l'avis de votre médecin.

Sommaire notice

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?
3. Comment utiliser UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Méthoxsalène est un produit qui modifie la réponse corporelle face à la lumière et qui s'active lors de son exposition au rayonnement UV.

Indications thérapeutiques

Le lymphome cutané à lymphocytes T (CTCL) est un trouble sanguin provoquant des croissances anormales cutanées. UVADEX est utilisé en association avec le système de photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS pour soulager les symptômes cutanés du CTCL (lymphome cutané à lymphocytes T), lorsque d'autres traitements se sont montrés inefficaces.

Les systèmes de photophérèse THERAKOS CELLEX UVAR XTS fournissent le rayonnement UV nécessaire à l'activation du méthoxsalène, lequel détruit ensuite les globules blancs malades.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Assurez-vous que ce médicament vous convient.

Contre-indications

UVADEX ne doit pas être administré à certaines personnes. Vous ne devez pas le prendre si :

- si vous avez eu une réaction allergique au méthoxsalène, à un autre composé du psoralène ou à l'un des autres ingrédients du produit,
- si vous souffrez d'un cancer de la peau (mélanome, cancer basocellulaire ou spinocellulaire),
- si vous souffrez d'une maladie qui implique une sensibilité à la lumière, telle que la porphyrie, le lupus systémique érythémateux ou l'albinisme (une maladie qui réduit la pigmentation de la peau),

- si vous avez subi l'ablation de la rate,
- si vous avez un problème de coagulation du sang ou un nombre de globules blancs trop élevé (supérieur à 25 000 mm³),
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez,
- si vous êtes sexuellement actif et si vous n'utilisez pas de contraception. Si vous êtes un homme ou une femme sexuellement actif, vous devez utiliser des moyens contraceptifs pendant et après le traitement, car le méthoxsalène pourrait nuire au bébé conçu pendant ou après le traitement,
- si votre état ne vous permet pas de perdre des quantités importantes de sang, telles qu'une affection cardiaque ou une anémie sévère,
- si vous avez subi l'extraction du cristallin d'un des yeux.

Chez certaines personnes, UVADEX® doit être administré avec beaucoup de précaution

Votre médecin vous donnera son avis concernant la prise de l'UVADEX si :

- si vous souffrez d'ÉPILEPSIE et êtes traité à la phénytoïne (ceci risque de rendre inefficace le traitement avec UVADEX),
- si vous avez des problèmes de FOIE ou de REINS,
- si vous prenez du tolbutamide contre le DIABÈTE (ceci pourrait causer un accroissement de la photosensibilité),
- si vous avez récemment pris un bain de soleil avant le traitement,
- si vous prenez un autre médicament entraînant une sensibilité à la lumière., comme certains antibiotiques (par ex., ciprofloxacine, docycycline, acide nalidixique), certains diurétiques (tablettes d'eau), certains médicaments utilisés pour lutter contre le diabète (chlorpropamide), certains médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux (trifluopérazine, halopéridol) et certains médicaments utilisés pour traiter les éruptions cutanées (isotrétinoïne),
- Il n'existe absolument aucun risque de grossesse (voir rubrique précédente).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissement :

Ce médicament contient 5 % d'éthanol. Chaque dose contient jusqu'à 0,41g d'alcool. Ceci peut s'avérer préjudiciable pour les patients souffrant de maladies du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de lésions ou de maladies cérébrales, ainsi que pour les femmes enceintes et les enfants. Ceci peut aussi modifier ou accroître l'effet d'autres médicaments.

Interactions avec d'autres médicaments

Interaction médicamenteuse

Assurez-vous que le médecin qui vous suit sait quels autres médicaments vous prenez, y compris ceux, comme le paracétamol, que vous obtenez sans ordonnance.

Interactions avec les aliments et les boissons

Prise de l'UVADEX, l'alimentation et les boissons

Aucune étude n'a été menée permettant de déterminer l'effet de l'alimentation et des boissons. Puisque UVADEX est administré dans le cadre d'une procédure se déroulant dans un milieu hospitalier, votre médecin sera en mesure de décider si vous pouvez manger ou boire au cours de cette procédure.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, vous ne devez pas suivre ce traitement.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines immédiatement après le traitement.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Ce médicament est toujours administré par un médecin spécialiste qui peut vous expliquer exactement ce qui se produit. Ce médecin établira le nombre de séances de traitement dont vous avez besoin. La plupart des patients reçoivent leur traitement en deux jours consécutifs, une fois par mois pendant six mois. Au bout de quatre mois, cette cadence peut être portée à deux jours consécutifs deux fois par mois, si le médecin l'estime nécessaire.

Le médicament est administré de la façon suivante :

Un professionnel rompu à l'utilisation de la photophérèse vous placera une aiguille dans le bras pour permettre l'écoulement de votre sang dans un instrument spécialement conçu (le système de photophérèse THERAKOS™ CELLEX™ ou UVAR XTS) et sa séparation en globules rouges, globules blancs et plasma. Les globules rouges et la majeure partie du plasma sont simplement réinjectés dans votre circulation sanguine au cours de la procédure. Les globules blancs et le reste du plasma sont mélangés avec une dose calculée d'UVADEX, exposés au rayonnement UV dans l'instrument, avant d'être réinjectés dans votre corps.

La procédure prend entre trois et quatre heures à partir du moment où l'aiguille est insérée jusqu'à ce que les composants de votre sang vous soient réinjectés.

Vous ne pouvez pas subir plus de 20 séances de photophérèse en 6 mois.

Pendant l'administration de votre traitement, et pour les 24 heures suivantes, vous devez continuellement porter des lunettes de soleil enveloppantes spécialement conçues pour bloquer les rayons UVA afin d'éviter d'abîmer vos yeux et de développer des cataractes.

Après avoir subi le traitement

Après avoir subi le traitement, vous devez éviter la lumière du jour pendant 24 heures au moins parce qu'elle pourrait abîmer votre peau en provoquant des brûlures ou, à long terme, son vieillissement prématuré. Si vous devez sortir, couvrez-vous la peau, utilisez un écran solaire puissant et portez des lunettes de soleil (voir ci-dessus). Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser des machines immédiatement après le traitement.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous recevez trop d'UVADEX :

Le surdosage n'est guère probable. Toutefois, si vous recevez une dose excessive d'UVADEX®, vous serez maintenu dans une pièce obscure pendant 24 heures au moins.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, UVADEX est susceptible d'avoir des effets indésirables, mais ceux-ci se sont habituellement révélés légers et passagers. Des nausées et des vomissements ont été signalés dans de rares cas. Les tests sanguins ont montré qu'UVADEX peut parfois occasionner de petites modifications du sang, sans que celles-ci ne produisent de symptômes cliniques. Les changements signalés comprennent notamment des réductions des taux d'albumine, de calcium, d'hémoglobine, de potassium, du nombre des globules rouges et de la proportion de ces derniers dans le sang.

La procédure de photophérèse peut avoir pour conséquence une diminution légère ou modérée de la pression sanguine, de la fièvre, une infection locale voire des dégâts aux veines liés à l'introduction de l'aiguille.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine ?

Tenir ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

UVADEX ne doit pas être utilisé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Conditions de conservation

UVADEX sera conservé à la pharmacie de l'hôpital, en sécurité et hors de la portée des enfants. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient UVADEX ?

UVADEX contient 20 microgrammes/ml de substance active, le méthoxsalène. UVADEX contient aussi du propylène glycol, de l'éthanol à 95 %, de l'acide acétique cristallisable, du trihydrate, d'acétate de sodium, de l'hydroxyde de sodium, du chlorure de sodium et de l'eau pour injections.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que UVADEX et contenu de l'emballage extérieur ?

UVADEX se présente en flacon de verre ambré muni d'un bouchon de caoutchouc. Chaque flacon contient 10 ml de solution.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

THERAKOS (UK) LIMITED
WEST FOREST GATE
WELLINGTON ROAD
WOKINGHAM
BERKSHIRE
RG40 2AT
ROYAUME-UNI

Exploitant

THERAKOS (UK) LIMITED
WEST FOREST GATE
WELLINGTON ROAD
WOKINGHAM
BERKSHIRE
RG40 2AT
ROYAUME-UNI

Fabricant

PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED
UNITS 23 & 24
TAFARNAUBACH INDUSTRIAL ESTATE
TREDEGAR - GWENT - WALES
NP22 3AA
ROYAUME-UNI

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.